

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
24 juillet 2003 (24.07.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
WO 03/059361 A1

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :  
A61K 33/06, 33/10, 31/7004, A61P 35/00

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR03/00098

(22) Date de dépôt international :  
14 janvier 2003 (14.01.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
02/00390 14 janvier 2002 (14.01.2002) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : CEN-  
TRE REGIONAL DE LUTTE CONTRE LE CANCER  
D'ANGERS [FR/FR]; 2, rue Moll, F-49000 Angers (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) :  
GAMELIN, Laurence [FR/FR]; Les Ormeaux, F-49080  
Bouchemaine (FR). GAMELIN, Erick [FR/FR];  
Les Ormeaux, F-49080 Bouchemaine (FR). BOIS-  
DRON-CELLE, Michèle [FR/FR]; Les Hulletteries,  
F-49170 Saint-Léger-des-bois (FR). MOREL, Alain  
[FR/FR]; 5, chemin de la Chesnaye, F-49610 Juigne sur  
Loire (FR).

(74) Mandataires : MARTIN, Jean-Jacques etc.; Cabinet  
Regimbeau, 20, rue de Chazelles, F-75847 Paris Cedex 17  
(FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,  
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,  
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,  
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,  
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,  
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,  
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet  
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet  
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR),  
brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,  
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Déclaration en vertu de la règle 4.17 :

— relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv) pour US  
seulement

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale  
— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des  
revendications, sera republiée si des modifications sont  
reçues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-  
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et  
abrégiactions" figurant au début de chaque numéro ordinaire de  
la Gazette du PCT.

(54) Title: PROTECTION AGAINST THE NEUROTOXICITY OF OXALIPLATIN THROUGH THE ADMINISTRATION OF  
CALCIUM AND MAGNESIUM

(54) Titre : PROTECTION DE LA NEURITOXICITÉ DE L'OXALIPLATINE PAR ADMINISTRATION DE CALCIUM ET DE  
MAGNÉSIUM

(57) Abstract: The invention relates to products comprising calcium, injectable magnesium and an injectable product which releases  
oxalate during the metabolism thereof as a combination that can be used for simultaneous, sequential or separate administration in  
anticancer and antiviral therapies.

(57) Abrégé : Produits comprenant du calcium, du magnésium injectable et un produit injectable qui libère de l'oxalate lors de son  
métabolisme, en tant que combinaison utile pour une administration simultanée, séquentielle ou séparée en thérapeutique antican-  
céreuse et antivirale.

PROTECTION DE LA NEURITOXICITE DE L'OXALIPLATINE PAR ADMINISTRATION DE CALCIUM  
ET DE MAGNESIUM

5           La présente invention a pour objet une composition pharmaceutique à base de calcium et de magnésium qui diminue la neurotoxicité des principes actifs libérant de l'oxalate lors de leur métabolisme dans l'organisme, notamment celle de l'oxaliplatine.

10          Les dérivés du platine ont révolutionné le traitement de certains types de cancers.

          Un nouveau dérivé organique du platine mis au point assez récemment, le 1,2-diamminecyclohexane (*trans*-1) oxalatoplatinum, ou oxaliplatine, s'est révélé très actif  
15 dans les tumeurs digestives (Misset et al., *La Lettre du Cancérologue* (1996), 5, 20-22). Il a obtenu l'AMM en première ligne thérapeutique des cancers colorectaux métastatiques. Il est à l'étude en situation adjuvante et dans d'autres tumeurs : pancréas, estomac, poumons,  
20 ovaires. Il est donc très souvent utilisé.

          Dépourvu de toxicité rénale, il est à l'origine d'une neurotoxicité périphérique, qui est sa toxicité limitante. Il s'agit d'une neuropathie périphérique, très différente de celle du cisplatine, cette dernière étant  
25 chronique, cumulative, d'installation progressive et le plus souvent irréversible (Mollman, *Cisplatin Neurotoxicity*, (1990), 322, 126-127). La neurotoxicité de l'oxaliplatine se manifeste sous forme aiguë et/ou chronique, parfois très invalidante. L'atteinte aiguë est  
30 tout à fait originale et se caractérise par sa survenue brutale, en cours de perfusion intraveineuse ou au décours immédiat. Elle se traduit par des paresthésies

des extrémités et/ou péri-orales, des dysesthésies exacerbées par l'exposition au froid, des contractures musculaires parfois difficilement réductibles. Les paresthésies au froid, aiguës, précoces, transitoires, 5 siègent au niveau des doigts, des mains, de la langue et des lèvres. Elles peuvent donner un tableau de pseudoparaparésie des membres inférieurs. La neuropathie périphérique est signalée au moins une fois par 85 à 95% des patients pendant leur traitement. Elle apparaît 10 habituellement en cours de perfusion et peut durer plusieurs jours. Sa durée augmente avec le nombre des cycles de traitement. Elle est dose dépendante et cumulative puisque la fréquence de la neuropathie de grade 3 est de 15 à 20% après une dose cumulée de 750-850 15 mg/m<sup>2</sup> (Berthault-Cvitkovic et al., *J. Clin. Oncol.* (1996), **14**, 2950-8). Cette toxicité peut aller jusqu'à un pseudolaryngospasme. Cette atteinte, parfois très invalidante et angoissante, est transitoire et régresse en quelques heures ou jours.

20 La neuropathie d'expression chronique quant à elle, ressemble, dans ses manifestations et son évolution à celle due au cisplatine mais elle se constitue plus tardivement, après plusieurs administrations d'oxaliplatine (Machover et al., *Ann. Oncol.* (1996), **7**, 25 95-8). Elle fait suite à la toxicité aiguë, peut durer plusieurs mois, voire ne pas régresser, retentissant alors sur la qualité de vie des patients qui éprouvent de graves difficultés à écrire, se boutonner, lacer leurs souliers, porter des chaussures de ville, marcher. Les 30 études histologiques n'ont pas montré d'atteinte neuronale aussi évidente qu'avec le cisplatine, la myéline est rarement touchée, la dégénérescence

Wallérienne exceptionnelle (Raymond), alors qu'avec le cisplatine, des biopsies ont montré une infiltration du tissu nerveux par le platine, avec disparition segmentaire de la gaine de myéline et dégénérescence  
5 Wallérienne (Mollman, *Cisplatin Neurotoxicity*, *N. Engl. J. Med.* (1990), **322**, 126-127).

Ces problèmes de toxicité limitent l'utilisation de l'oxaliplatine et peuvent même conduire à l'arrêt du traitement. Aussi, est-il indispensable d'améliorer la  
10 tolérance de l'oxaliplatine qui s'est révélé comme indispensable dans le traitement de certains cancers.

La première étape du métabolisme de l'oxaliplatine consiste en la libération d'oxalate qui est remplacé par 2 ions chlore aboutissant ainsi à la formation du  
15 dichlorodachplatine (dichloro-diaminocyclohexane platinum). Cette réaction se fait à 30% dans le milieu plasmatique et à 70% en intracellulaire. L'oxalate est connu en toxicologie pour sa capacité de chélation du calcium et du magnésium (Hagler et al., *Oxalate Metabolism*, (1973), **26**, 1073-1079 et L'Epée et al.,  
20 *Intoxication aiguë mortelle par l'oxalate de potassium. Med. Led. Dom. Corp.* (1971), **4**, 178-181) et une intoxication aiguë par de l'oxalate se traduit par des paresthésies, des myoclonies, pouvant aller jusqu'à des  
25 convulsions en cas d'intoxication massive. Une hypocalcémie, une acidose métabolique sont rapportées et une toxicité rénale est possible, due à la précipitation tubulaire de cristaux d'oxalate.

Aussi, les inventeurs ont-ils émis l'hypothèse du  
30 rôle de l'inhibition chronique des canaux sodiques dans la genèse de la neurotoxicité de l'oxaliplatine. En effet, les canaux ioniques jouent un rôle majeur dans

l'homéostasie cellulaire neuronale et l'inhibition des canaux sodiques à long terme peut gêner les mouvements ioniques et modifier les concentrations en ions et constituants intracellulaires. Or, ceux ci sont  
5 indispensables à des processus vitaux tels que la libération de neurotransmetteurs, l'élongation du cône de croissance de l'axone, et l'expression génique. L'inhibition prolongée de la fonction neurosécrétoire et du développement neuritique peut avoir des conséquences  
10 délétères à long terme (Rizzo et al, *Mechanisms of paraesthesiae, dysesthesiae and hyperesthesiae: Role of Na Channel heterogeneity*).

Une étude électrophysiologique a été réalisée *in vitro* par:

- 15 a) des techniques de courant et potentiel imposé (voltage clamp) sur axone isolé de blatte avec la technique de double séparation d'huile,
- b) des techniques de patch clamp en configuration cellule entière sur les DUM neurones (dorsal  
20 unpair median neuron) de blatte (DEA Laurence Gamelin, *Etude de la neurotoxicité d'un dérivé du platine, l'oxaliplatine, par une approche électrophysiologique*, Paris VII (1999)).

Sur l'axone isolé de blatte, l'oxaliplatine, appliqué  
25 par voie externe, n'a pas entraîné de modification significative des courants ioniques sodiques ni potassiques, à la différence de la tétrodotoxine, substance de référence pour étudier l'inhibition de l'ensemble des canaux sodiques. En technique de patch-  
30 clamp en configuration cellule entière, une réduction d'amplitude du potentiel d'action au cours du temps a été obtenue en présence d'oxaliplatine, en courant imposé,

ainsi qu'une réduction de 50% du courant sodique en 10 minutes en potentiel imposé, atteignant un plateau de 60% de réduction du courant sodique. Les inventeurs ont pu ainsi montrer que l'oxaliplatine réduit de façon importante le courant entrant de Na, et donc réduit le potentiel d'action du neurone. Les concentrations nécessaires à l'inhibition des canaux sodiques sont de l'ordre de grandeur des concentrations obtenues dans les premières heures de perfusion de l'oxaliplatine en clinique humaine.

L'effet de l'oxaliplatine sur les canaux calciques a également été recherché, mais aucun effet significatif n'a été retrouvé. Il exerce une action inhibitrice certaine sur les canaux sodiques par voie intracellulaire mais son action diffère de la tétrodotoxine par une  $CI_{50}$  moins efficace (avec un rapport de concentration de  $10^{-4}$ ) puisque l'on obtient un plateau survenant à 60% d'inhibition. Les résultats montrent qu'il agit sur certains canaux ioniques calcium dépendants. En effet, le BAPTA, chélateur du calcium, a donné une courbe d'inhibition des canaux sodiques identique. Les inventeurs ont pu montrer que l'oxaliplatine agit par l'intermédiaire de l'oxalate, bloquant certains canaux sodiques, calcium dépendants, impliqués dans la transmission de l'influx nerveux (Figure 2). Ce blocage des canaux sodiques entraîne des anomalies du potentiel d'action du neurone, c'est à dire des troubles de la dépolarisation neuronale et potentiellement des perturbations de la transmission de l'influx.

D'autres sels de platine ont été testés: le cisplatine, le carboplatine et le Dach platine, métabolite de l'oxaliplatine n'exercent aucun effet.

Les inventeurs se sont donc donnés pour but d'utiliser du calcium et du magnésium pour augmenter la tolérance à l'oxaliplatine.

Ainsi, la présente invention a pour objet des  
5 produits comprenant du calcium, du magnésium injectable et un principe actif qui libère de l'oxalate lors de son métabolisme dans l'organisme, en tant que combinaison utile pour une administration simultanée, séquentielle ou  
10 séparée en thérapeutique anticancéreuse ou antivirale.

Dans un mode de réalisation avantageux de l'invention, une partie du calcium est sous forme injectable et l'autre partie sous forme orale.

Dans un autre mode de réalisation avantageux de l'invention, le principe actif qui libère de l'oxalate  
15 est l'oxaliplatine.

Au sens de la présente invention, on entend par calcium et magnésium les formes salifiées de ces ions, notamment le gluconate de calcium, le chlorure de calcium, le bromo-galactogluconate, le gluconolactate de  
20 calcium, le carbonate de calcium, le sulfate de magnésium et le pidolate de magnésium.

Dans un mode de réalisation avantageux de l'invention, les produits sont caractérisés en ce que les concentrations en calcium injectable sont comprises entre  
25 8 et 20 mg/ml et les concentrations en magnésium injectable sont comprises entre 10 et 20 mg/ml, de préférence 15 mg/ml (ces concentrations sont exprimées en ions calcium).

Les concentrations en sels de calcium et de magnésium  
30 sont choisies de manière à permettre une administration intraveineuse de 2 à 3 g/jour desdits sels lors de l'administration de l'oxaliplatine; les concentrations en

calcium sont choisies de manière à permettre une administration de 1 à 2 g/jour per os les huit jours qui suivent.

L'invention a également pour objet l'utilisation du  
5 calcium et du magnésium pour la préparation d'un produit de combinaison destiné à prévenir ou à traiter la neurotoxicité causée par l'administration d'un produit qui libère de l'oxalate lors de son métabolisme.

Au sens de la présente invention, les agents qui  
10 libèrent de l'oxalate peuvent être, outre l'oxaliplatine, l'indinavir, le ritonavir et leurs analogues, inhibiteurs du virus de l'immuno-déficience humaine (V.I.H.) (Stoller ML, *Curv. Opin Urol.* (2000), **10**, 557-561).

Par forme injectable, on entend au sens de la  
15 présente invention toute forme liquide capable de transporter la composition dans le corps humain d'un patient, comme par exemple les solutions isotoniques.

Par forme orale, on entend toute forme adaptée à l'administration orale, notamment les comprimés, les  
20 capsules et les solutions.

Le calcium et le magnésium peuvent être utilisés à toute concentration efficace permettant d'augmenter la tolérance de l'oxaliplatine; une perfusion dans du sérum glucosé à 5% contenant 1 g de gluconate de calcium et 1 g  
25 de sulfate de magnésium avant et après l'oxaliplatine, donne de bons résultats.

L'administration de calcium par voie orale peut se faire également à toute dose permettant d'obtenir l'effet souhaité, notamment à une dose de 1 g/jour par voie orale  
30 pendant les 8 jours qui suivent le traitement à l'oxaliplatine.



Chez des patients traités par de l'oxaliplatine pour des tumeurs digestives, 1 gramme de gluconate de calcium et 1 gramme de sulfate de magnésium ont été administrés par perfusion rapide dans du sérum glucosé à 5%, avant et  
5 après l'oxaliplatine. On a pu observer une réelle efficacité de ces perfusions d'abord en curatif des manifestations neurotoxiques aiguës, puis en préventif. La perfusion de calcium et de magnésium a fait régresser la neuropathie aiguë très rapidement et durablement.  
10 Administrée préventivement, avant et après perfusion d'oxaliplatine, elle a réduit de façon majeure la survenue de manifestations de neurotoxicité.

Chez des patients traités par oxaliplatine, on a pu montrer des concentrations significatives d'oxalate dans  
15 le plasma, normalement non détectable, ainsi qu'une élimination urinaire importante d'oxalate dans les 5 heures qui suivent le début de la perfusion d'oxaliplatine, accompagnée d'une élévation de la calciurie, de la kaliurie et de la magnésurie, mais ceci  
20 sans aucune variation des concentrations plasmatiques de calcium (total, ionisé) et de magnésium (total et globulaire). On peut donc supposer un déséquilibre fin intracellulaire dans l'homéostasie du calcium.

25 Les figures 1 à 3 qui suivent et les exemples de cas cliniques illustrent l'invention.

La figure 1 illustre le métabolisme de l'oxaliplatine. L'oxaliplatine pénètre à 70% inchangé dans la cellule et est métabolisé en diamine cyclohexane  
30 platine (Dach platine) et oxalate.

La figure 2 illustre le mécanisme d'action de l'oxaliplatine sur les canaux sodiques. L'oxaliplatine

pénètre dans la cellule et est métabolisé en donnant le  
Dach platine, métabolite actif cytotoxique et l'oxalate.

La figure 3 illustre la durée du traitement en  
fonction de la prévention par calcium et magnésium et la  
5 fréquence et l'intensité de la neuropathie distale en fin  
de traitement en fonction de la perfusion de calcium et  
de magnésium. Abréviations: Tox: effets toxiques; PD:  
maladie progressive; SD: maladie stable; OR: réponse  
objective; neuro: neuropathie; thrombo: thrombopénie; et  
10 neutro: neutropénie.

### EXEMPLES

Prévention de la neurotoxicité de l'oxaliplatine par  
du calcium et du magnésium.

15

#### 1. Méthodologie.

103 traitements comportant de l'oxaliplatine ont été  
réalisés selon le schéma qui suit:

- FOLFOX 4: oxaliplatine 85 mg/m<sup>2</sup>/15j + fluorouracile et  
20 acide folinique (FUFOL),
  - FOLFOX 6: oxaliplatine 100 mg/m<sup>2</sup>/15j + FUFOL,
  - FUFOL- LOHP: oxaliplatine 130 mg/m<sup>2</sup>/21j + FUFOL,
- chaque traitement représentant respectivement 20%, 22% et  
58% des patients traités.

25 On a évalué la tolérance du traitement et quantifié  
les manifestations toxiques en fonction de l'échelle de  
neurotoxicité NCI-CTC et de l'échelle spécifique de  
l'oxaliplatine illustrées dans le tableau 1 ci-dessous.

30

Tableau 1

	Echelle de neurotoxicité	
	NCI-CTC	Echelle spécifique
Grade 1	Paresthésies légères, perte des R.O.T.	Paresthésies, dysesthésies de courte durée
Grade 2	Paresthésies modérées, perte sensitive objective	Paresthésies, dysesthésies persistant entre les cycles
Grade 3	Paresthésies avec altération fonctionnelle, perte sensitive sévère	Paresthésies, dysesthésies avec altération fonctionnelle

## 2. Résultats.

Ils sont illustrés dans la figure 3 en annexe.

5 Dans le groupe de patients sans calcium ni magnésium, 40% des arrêts sont dus à des causes toxiques et 44% sont liés à une progression de la maladie. Dans le groupe avec calcium et magnésium, il y a moins de toxicité et les raisons d'arrêt thérapeutique sont significativement plus  
10 faibles. On observe plus souvent une réponse ou une stabilité de la maladie. Les causes toxiques d'arrêt sont dans le groupe sans calcium et magnésium, essentiellement la neuropathie (56%), alors que dans le groupe avec calcium et magnésium, les autres toxicités classiques de  
15 la chimiothérapie apparaissent, neutropénie (15%), thrombopénie (9%). L'administration de calcium et magnésium permet d'éviter des effets toxiques et d'effectuer le traitement à pleines doses en respectant les intercures. Il modifie le profil de tolérance de  
20 l'oxaliplatine qui devient celui d'une molécule de chimiothérapie bien tolérée. Ceci entraîne une meilleure efficacité.

La perfusion de calcium et magnésium permet d'augmenter la durée totale des traitements, lorsque  
25 ceux-ci sont efficaces.

A la fin de la chimiothérapie, quelle que soit sa durée, la fréquence et l'intensité de la neuropathie distale sont significativement plus basses en cas de perfusion de calcium et magnésium ( $p < 0,001$ ).

5        Au cours du traitement, aux cycles 1, 3, 6 et à la fin du traitement, quel que soit le cycle, la fréquence et l'intensité de la neuropathie distale sont significativement inférieures dans le groupe de patients ayant reçu du calcium et du magnésium. Au cycle 6, 40%  
10 des patients n'ont pas de manifestation neurologique vs 12% en l'absence de calcium et magnésium. De même, avec du calcium et du magnésium, il n'y a pas de toxicité de grade 3, donc chronique invalidante. Le nombre de patients sans calcium ni magnésium diminue  
15 progressivement du cycle 1 au cycle 6: parce qu'un certain nombre d'entre eux reçoivent ensuite du calcium et du magnésium, parce que les autres interrompent leur traitement en raison d'une neuropathie.

Avec l'échelle spécifique, les résultats sont  
20 équivalents à l'échelle du NCI-CTC. L'échelle spécifique de l'oxaliplatine se base non seulement sur le retentissement fonctionnel de la neuropathie mais aussi sur sa durée. La perfusion de calcium et de magnésium réduit de façon significative ( $p < 0,001$ ) l'intensité de  
25 la neuropathie distale, sa durée et son retentissement fonctionnel.

Cette étude a montré que:

- la perfusion de calcium et de magnésium a permis de réduire significativement l'intensité et la durée de  
30 l'ensemble des manifestations neurotoxiques aiguës de l'oxaliplatine,

- la perfusion de calcium et de magnésium a réduit aussi de façon significative la toxicité chronique, en terme d'incidence et d'intensité,
- l'oxaliplatine peut être réintroduit après traitement  
5 prolongé à une dose totale allant jusqu'à 780 mg/m<sup>2</sup>, même en cas de neuropathie persistante chronique, du moment qu'il est associé à une perfusion de calcium et de magnésium.

10 Dans certains cas, il peut s'avérer nécessaire de poursuivre l'administration de Ca pour réduire le risque de survenue de manifestations neurologiques à distance de l'administration de l'oxaliplatine. Dans ces cas, le calcium par voie orale est efficace et permet de respecter la qualité de vie des patients.

15

#### **Cas clinique 1.**

Une patiente de 58 ans est traitée par l'association 5-fluorouracile acide folinique, oxaliplatine, 130 mg/m<sup>2</sup>/21 j.

20 Les 2 premiers cycles, elle a une perfusion de calcium et de magnésium avant et après l'oxaliplatine. Les effets neurologiques se résument au 2ème cycle à une neuropathie périphérique de grade 1 de l'échelle spécifique.

25 Au 3ème cycle, la prévention par calcium et magnésium est oubliée. La patiente présente alors brutalement à la fin de la perfusion une neurotoxicité aiguë périphérique et périorale de grade 3 (NCI-CTC et échelle spécifique), des manifestations pharyngola-  
30 ryngées, des contractures musculaires notamment des mâchoires et des mains.

Le cycle suivant, la prévention par calcium et magnésium est réalisée et le traitement est très bien toléré.

De nouveau, celle-ci est oubliée au cycle 5 et les  
5 manifestations neurologiques aiguës réapparaissent, très importantes.

Le 6ème cycle sous couvert de calcium et magnésium est très bien toléré.

10 **Cas clinique 2.**

Une autre patiente âgée de 60 ans est traitée pour un cancer du colon métastatique.

Son traitement consiste en l'association 5-FU acide folinique + oxaliplatine 130 mg/m<sup>2</sup>/21 jours.

15 Lors du cycle 1, apparition très rapide de paresthésies de grade 3 distales et périorales, de contractures musculaires des mâchoires et des jambes, de contracture des mains, accompagnées d'un engourdissement, d'un pseudolaryngospasme, d'une dyspnée, d'une asthénie  
20 et d'une diarrhée grade 3.

Au cours du cycle 2, les effets indésirables sont identiques, disparaissant en quelques minutes avec une perfusion de 1 g de calcium et magnésium i.v.: les paresthésies distales deviennent de grade 1 (NCI et  
25 échelle spécifique).

Au troisième cycle, sous couvert de calcium et magnésium en perfusion à visée préventive, il n'y a pas de neurotoxicité, pas de diarrhée.

30 **Cas clinique 3.**

Un autre patient âgé de 66 ans est traité pour un cancer du colon métastatique.

Il reçoit en première ligne de chimiothérapie, la combinaison 5-FU, acide folinique + oxaliplatine à la dose de 130 mg/m<sup>2</sup>/3 semaines, sans perfusion de calcium et magnésium.

5        Au cours des cycles 1 et 2, apparition de paresthésies distales, périorales, de grade 2 NCI et de grade 1 de l'échelle spécifique.

Aux cycles C3, C4, C5, la neuropathie s'aggrave et devient de grade 2 NCI et 2 de l'échelle spécifique.

10       Au stade C6, la neuropathie continue à s'aggraver et devient de grade 3 NCI et 3 de l'échelle spécifique: neuropathie chronique, contractures des mains; retentissement clinique courant et très gênant: pour écrire, se boutonner, lacer ses chaussures. La  
15 neuropathie a duré 18 mois, très gênante et invalidante.

Deux ans plus tard, le patient constate une amélioration tout à fait significative, un de ses troubles neurologiques, la tumeur métastatique évolue de nouveau.

20       Le même traitement de chimiothérapie est repris, avec l'oxaliplatine selon le même schéma à 130 mg/m<sup>2</sup>/3 semaines.

Six cycles de ce protocole sont effectués, sous couvert de perfusions de calcium et magnésium avant et  
25 après perfusion d'oxaliplatine. Aucune neuropathie n'est signalée ni constatée.

## REVENDICATIONS

1. Produits comprenant du calcium, du magnésium injectable et un principe actif qui libère de l'oxalate  
5 lors de son métabolisme, en tant que combinaison utile pour une administration simultanée, séquentielle ou séparée en thérapeutique anticancéreuse et antivirale.
2. Produits selon la revendication 1, caractérisés en ce  
10 qu'une partie du calcium est sous forme injectable et l'autre partie sous forme orale.
3. Produits selon l'une quelconque des revendications 1 et 2, caractérisés en ce que le produit qui libère de  
15 l'oxalate lors de son métabolisme est l'oxaliplatine.
4. Produits selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisés en ce que le calcium est sous forme de gluconate, de chlorure, de bromo-galactogluconate, de  
20 gluconolactate ou de carbonate et le magnésium sous forme de sulfate ou de pidolate.
5. Produits selon la revendication 4, caractérisés en ce que les concentrations en calcium injectable sont  
25 comprises entre 8 et 20 mg/ml et les concentrations en magnésium injectable sont comprises entre 10 et 20 mg/ml, de préférence 15 mg/ml (ces concentrations sont exprimées en ions calcium).
- 30 6. Utilisation du calcium et du magnésium pour la préparation d'un produit de combinaison destiné à prévenir ou à traiter la neurotoxicité causée par



l'administration d'un produit qui libère de l'oxalate lors de son métabolisme.

7. Utilisation selon la revendication 6, caractérisée en  
5 ce qu'une partie du calcium est sous forme injectable et l'autre partie sous forme orale.

8. Utilisation selon la revendication 6, caractérisée en  
ce que le produit qui libère l'oxalate est  
10 l'oxaliplatine.

5

10

15

20

25

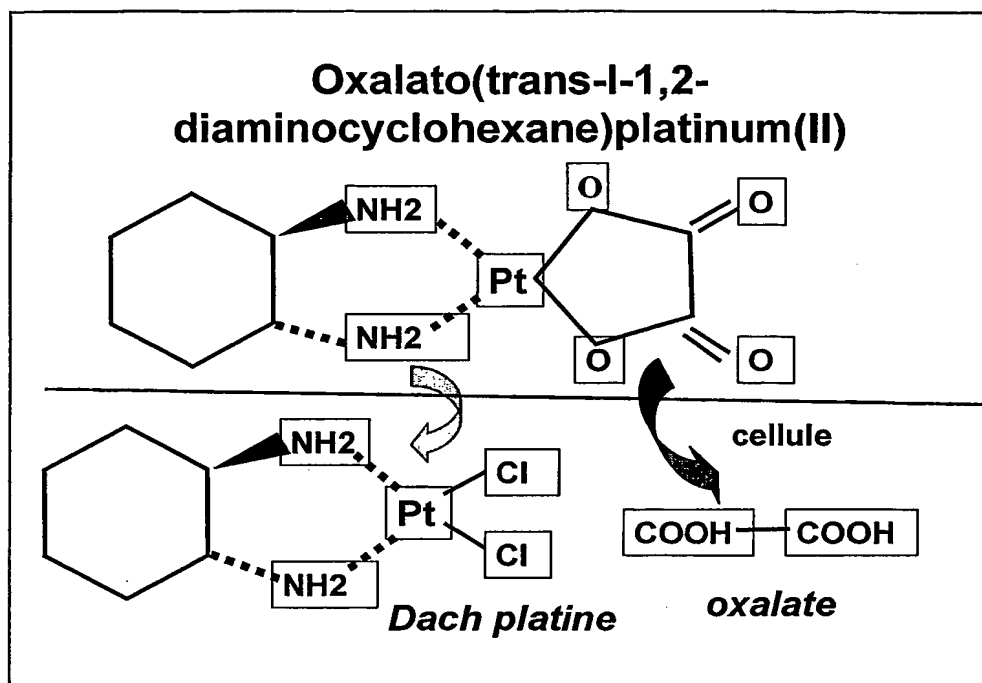


Figure 1

BEST AVAILABLE COPY

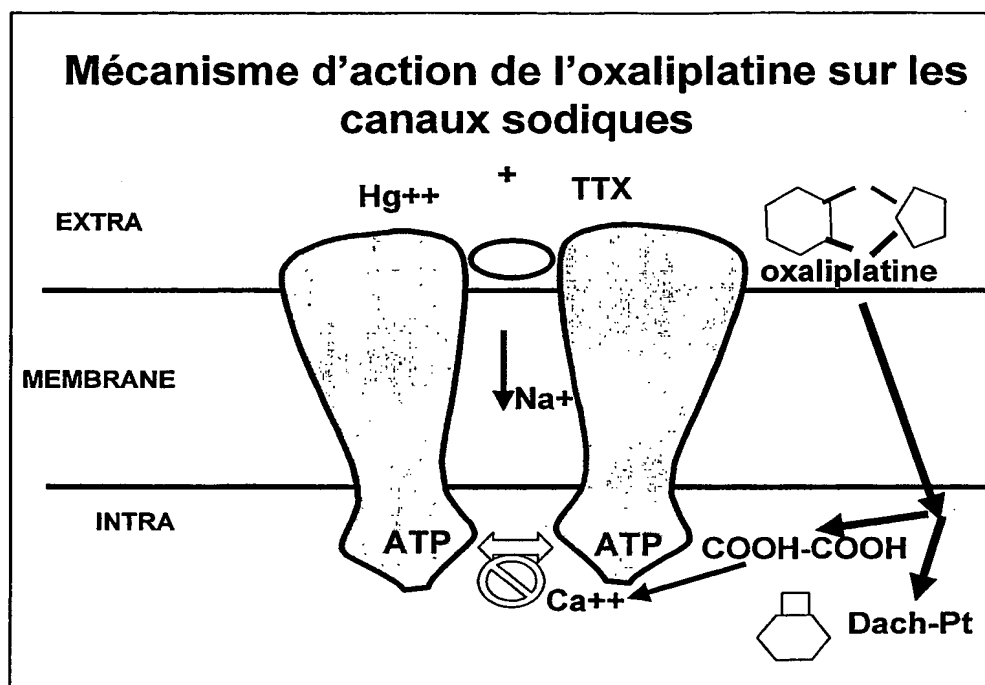
5

10

15

20

25



30

Figure 2

5

10

15

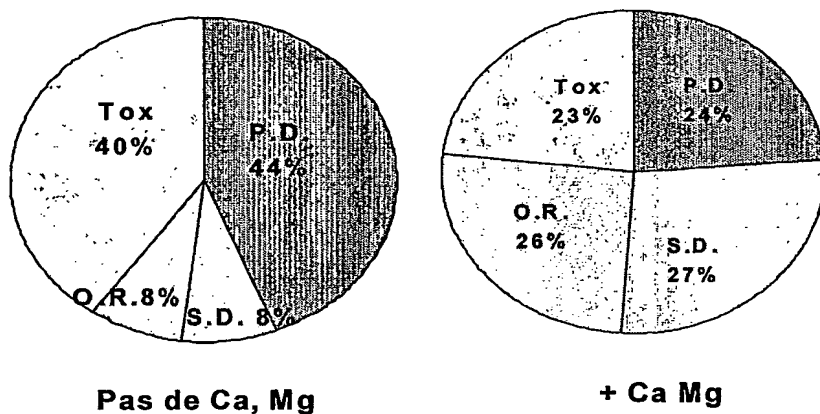
20

25

30

35

40



**Fréquence respective des effets toxiques amenant à interrompre le traitement**

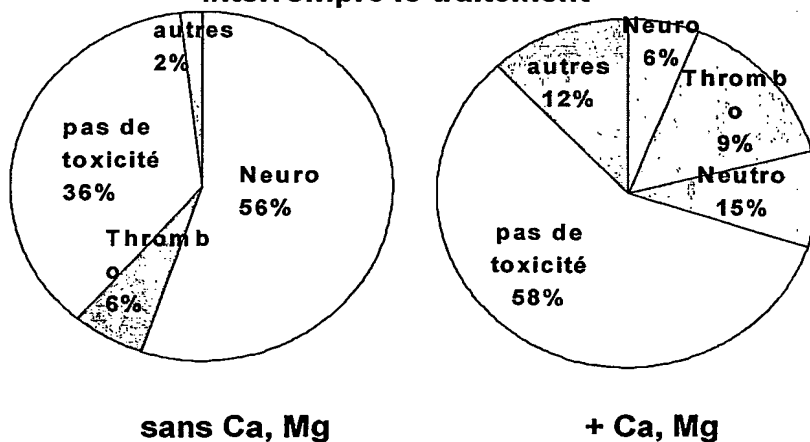


Figure 3

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No.  
PCT/FR 03/00098

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K33/06 A61K33/10 A61K31/7004 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	F.GROLLEAU E.A.: "A possible explanation for a neurotoxic effect of the anticancer agent oxaliplatin on neuronal voltage-gated sodium channels" JOURNAL OF NEUROPHYSIOLOGY, vol. 85, no. 5, 2001, pages 2293-2297, XP008008000 page 2293 page 2297, column 1 ----	1,3,6,8
X	WO 01 74368 A (ANGIOGENE PHARMACEUTICALS) 11 October 2001 (2001-10-11) claim 1 page 20, line 18 page 22, line 12,13 page 23, line 17-25 ----- -/-	1,3



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 June 2003

Date of mailing of the international search report

10/06/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Peeters, J

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Patent Application No  
PCT/TR 03/00098

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>WO 01 08693 A (TULARIK)  8 February 2001 (2001-02-08)  claims 1,2  page 7, line 18-25  page 12, line 30-34  page 13, line 27-31  -----</p>	1,3,4

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0174368	A	11-10-2001	AU 4258101 A	15-10-2001
			AU 4258601 A	15-10-2001
			BR 0109671 A	04-02-2003
			BR 0109672 A	04-02-2003
			CZ 20023228 A3	15-01-2003
			CZ 20023231 A3	15-01-2003
			EP 1272199 A1	08-01-2003
			EP 1272200 A1	08-01-2003
			WO 0174368 A1	11-10-2001
			WO 0174369 A1	11-10-2001
			NO 20024646 A	15-10-2002
			NO 20024683 A	15-10-2002
			US 2003055024 A1	20-03-2003
WO 0108693	A	08-02-2001	AU 6615200 A	19-02-2001
			CA 2380078 A1	08-02-2001
			CN 1367690 T	04-09-2002
			EP 1206256 A2	22-05-2002
			JP 2003505513 T	12-02-2003
			WO 0108693 A2	08-02-2001
			US 6355628 B1	12-03-2002

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dep. internationale No  
PCT/FR 03/00098

**A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE**  
CIB 7 A61K33/06 A61K33/10 A61K31/7004 A61P35/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

**B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE**

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)  
CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)  
EPO-Internal, PAJ, WPI Data, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS

**C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS**

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	F.GROLLEAU E.A.: "A possible explanation for a neurotoxic effect of the anticancer agent oxaliplatin on neuronal voltage-gated sodium channels" JOURNAL OF NEUROPHYSIOLOGY, vol. 85, no. 5, 2001, pages 2293-2297, XP008008000 page 2293 page 2297, colonne 1 ---	1,3,6,8
X	WO 01 74368 A (ANGIOGENE PHARMACEUTICALS) 11 octobre 2001 (2001-10-11) revendication 1 page 20, ligne 18 page 22, ligne 12,13 page 23, ligne 17-25 --- -/-	1,3

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

**° Catégories spéciales de documents cités:**

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \*&\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

3 juin 2003

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

10/06/2003

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Peeters, J



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De XXXXXXXXXX internationale No

PCT/FR 03/00098

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>WO 01 08693 A (TULARIK)  8 février 2001 (2001-02-08)  revendications 1,2  page 7, ligne 18-25  page 12, ligne 30-34  page 13, ligne 27-31  -----</p>	1,3,4

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dep. Internationale No

PCI/FR 03/00098

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 0174368	A	11-10-2001	AU 4258101 A	15-10-2001
			AU 4258601 A	15-10-2001
			BR 0109671 A	04-02-2003
			BR 0109672 A	04-02-2003
			CZ 20023228 A3	15-01-2003
			CZ 20023231 A3	15-01-2003
			EP 1272199 A1	08-01-2003
			EP 1272200 A1	08-01-2003
			WO 0174368 A1	11-10-2001
			WO 0174369 A1	11-10-2001
			NO 20024646 A	15-10-2002
			NO 20024683 A	15-10-2002
			US 2003055024 A1	20-03-2003
WO 0108693	A	08-02-2001	AU 6615200 A	19-02-2001
			CA 2380078 A1	08-02-2001
			CN 1367690 T	04-09-2002
			EP 1206256 A2	22-05-2002
			JP 2003505513 T	12-02-2003
			WO 0108693 A2	08-02-2001
			US 6355628 B1	12-03-2002